

P2 退行期疾患治療における天然薬物素材の 評価・開発と精密化学を基盤とした創薬研究

平成 18 年度～平成 22 年度私立大学学術研究高度化推進事業
「ハイテク」研究成果報告書

平成 23 年 5 月

学校法人名	東京薬科大学
大学名	東京薬科大学
研究組織名	ドラッグラショナル研究開発センター
研究代表者	竹谷 孝一 (東京薬科大学 薬学部)

**平成18年度～平成22年度「私立大学学術研究高度化推進事業」
「ハイテク」研究成果報告書**

1 学校法人名 学校法人 東京薬科大学 2 大学名 東京薬科大学

3 研究組織名 ドラッグラショナル研究開発センター

4 プロジェクト所在地 東京都八王子市堀之内 1432-1

5 研究プロジェクト名 P2 退行期疾患治療における天然薬物素材の評価・開発と精密化学を基盤とした創薬研究

6 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
竹谷 孝一	薬学研究科	教授

7 プロジェクト参加研究者数 8名

8 該当審査区分 理工・情報 生物・医歯 人文・社会

9 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
竹谷 孝一	薬学研究科・教授	退行期疾患を指向した新規天然薬物素材の探索・アナログ合成	新規天然薬物素材の探索・アナログ合成
三巻 祥浩	薬学研究科・教授	退行期疾患を指向した漢方系生薬・伝承薬からの新規抗腫瘍及び抗酸化活性物質の探索と構造解析	漢方系生薬・伝承薬からの新規抗腫瘍及び抗酸化活性物質の探索と構造解析
宮岡 宏明	薬学研究科・准教授	退行期疾患を指向した海洋生物由来の生物活性物質の探索と化学合成	海洋生物由来の生物活性物質の探索と化学合成
田口 武夫	薬学研究科・教授	退行期疾患を指向したフッ素の特異性を基盤とする酵素阻害剤の分子設計と合成法の開発	フッ素の特異性を基盤とする酵素阻害剤の分子設計と合成法の開発
林 良雄	薬学研究科・教授	退行期疾患を指向した含窒素生物活性天然物およびアナログの合成	含窒素生物活性天然物およびアナログの合成
横松 力	薬学研究科・教授	退行期疾患を指向した特異的酵素阻害剤の分子設計と合成	特異的酵素阻害剤の分子設計と合成
市田 公美	薬学研究科・教授	退行期疾患関連物質 D-アミノ酸に対する生体の応答	退行期疾患関連物質 D-アミノ酸に対する生体の応答
立川 英一	薬学研究科・教授	退行期疾患に対する薬物作用の評価	退行期疾患に対する薬物作用の評価
(共同研究機関等) なし			

<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
退行期疾患を指向した含窒素生物活性天然物およびアナログの合成	薬学研究科・准教授	青柳 榮	含窒素生物活性天然物およびアナログの合成

(変更の時期:平成19年 4月 1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
京都薬科大学・准教授	薬学研究科・教授	林 良雄	含窒素生物活性天然物およびアナログの合成

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
退行期疾患関連物質 D-アミノ酸に対する生体の応答	薬学研究科・教授	橋本 隆男	退行期疾患関連物質 D-アミノ酸に対する生体の応答

(変更の時期:平成19年 7月 1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
東京慈恵会医科大学・講師	薬学研究科・教授	市田 公美	退行期疾患関連物質 D-アミノ酸に対する生体の応答

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
退行期疾患に対する薬物作用の評価	薬学研究科・准教授	田村 和広	退行期疾患に対する薬物作用の評価

(変更の時期:平成21年 4月 1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
岩手医科大学・教授	薬学研究科・教授	立川 英一	退行期疾患に対する薬物作用の評価

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
退行期疾患を指向した海洋生物由来の生物活性物質の探索と化学合成	薬学研究科・教授	川島 悦子	海洋生物由来の生物活性物質の探索と化学合成

(変更の時期:平成21年 4月 1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
薬学研究科・准教授	薬学研究科・准教授	宮岡 宏明	海洋生物由来の生物活性物質の探索と化学合成

10 研究の概要

(1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

高齢化社会での高齢化による発病、進行の関与による高血圧、糖尿病、高脂血、動脈硬化、痴呆症、大腸癌、肺癌などの退行期疾患が医療費支出を圧迫し、大きな社会問題として突出してきている。これらを治療する医薬品の多くは、その疾患を改善はするものの、一生服用し続けなければならないのが現実であり副作用が懸念され、優れた医薬品の出現が切望されている。このような現状打破の要請に応えるべく、化学および薬効・薬理分野研究者の相互連携を保ち新規医薬品開発研究を推進し、社会への貢献を希求するものである。本プロジェクト研究は上記の大きな課題である退行期疾患治療薬創製のシーズとなる化合物の探索・評価法開発、その医薬品創製において精密化学的研究展開していくことを目的に民族伝承知識に基づく天然薬物からの活性分子の探索、構造解析、分子構造構築と活性評価に基づく分子設計・分子修飾、その生物活性評価データに基づく構造活性相関研究の展開と新たな分子設計・合成への医薬品創製開発を目的とするものである。このような背景から天然薬物からの活性分子の探索、構造解析を遂行する天然物化学領域、分子構造構築と活性評価に基づく分子設計・分子修飾を遂行していく有機合成化学、医薬品化学領域、生物活性評価データを構築していく薬理学領域研究者が目標に向かってそれぞれの専門性を発揮して有機的に結びついて実行していくものである。

天然物化学領域グループは茜草根より新規抗腫瘍性環状ペプチド類を単離・構造決定していくとともに細胞毒活性データを追加していき、さらなる配座解析と細胞毒活性の知見考察を加える。また、伝承的に有望な生薬の細胞毒性活性成分探索を行ってゆき、活性成分を単離・構造決定して HL-60 白血病細胞などに対する細胞毒性活性を検討していく。海洋生物の海綿などからの抗腫瘍性テルペン関連物質の単離・構造決定・活性評価を進めていく。これらをシーズとした化合物を合成グループと共同してアナログ合成を行い、薬効評価グループとも共同しながら医薬品創製を目指していく。

分子設計・合成領域グループは、ペプチドイソスターを指向したフルオロアルケン類の合成を基盤とする TFAE を用いたフッ素置換キノリン類の合成法を推し進めていく。また、本研究で開発した不飽和ラクトン類の付加環化反応に有効な新規な炭素酸触媒の応用を目指す。殺固形がん細胞活性医薬候補化合物 NPI-2358 及び KPU-244 の有効な抗腫瘍性アナログ創製をめざし、新たな新規誘導体合成を行っていく。一方、アルツハイマー病治療を目的にペプチド性プロテアーゼ阻害剤創製を目指し、ジペプチド加水分解遷移状態をホスフィニル基でミミックしたホスフィニルジペプチドイソスターの不斉合成をさらに推し進める。

薬物作用評価領域グループは、天然物化学領域グループ、分子設計・合成領域グループで得られた多様な構造を有するライブラリー化合物について細胞毒性活性、細胞死(アポトーシス様、ネクローシス様、オートファジー様)の形態学的判定をしていくとともに DNA ラダーの検出、caspase 類の発現、ミトコンドリア膜電位の変化を基に分子生物学的アポトーシス誘導活性の評価を行う。さらに退行期疾患や老化との関連性が指摘されている D-アミノ酸の動態制御システム解明、統合失調症治療薬の標的分子である D, L-セリンの簡便な定量法を確立するとともに、化学系共同研究者らにより合成、単離された新規の天然由来素材を含めた MT 作用薬の抗腫瘍活性がスタスミン発現の高進とノックダウンにより変化するか否かを明らかにし、その作用機序を探る。

(2) 研究組織

本研究プロジェクトは、薬学領域における生薬・天然物化学、有機合成・医薬品化学、薬理学領域の研究者から組織され、研究代表者の竹谷孝一は分担研究の「退行期疾患を指向した新規天然薬物素材の探索・アナログ合成」を推し進めるとともに、研究統括を行う。

退行期疾患の民間伝承知識に基づく活性成分の単離、構造解析遂行の天然物化学領域グループは、天然医薬品化学、漢方資源応用学、生物分子有機化学の3研究室から組織さ

れ、天然医薬品化学教室は、茜草根より新規抗腫瘍性環状ペプチド類を単離・構造決定していくとともに細胞毒活性データを追加していき、さらなる配座解析と細胞毒活性の知見考察を加えるとともに、本研究で確立した市販アミノ酸からの短行程でのイソジチロシン合成方法を利用して各種 RA 類のアナログ全合成をおこない、配座解析と細胞毒活性の知見考察を加えていく。漢方資源応用学教室は、天然薬物素材の探索とその活性物質の構造解明に関してユリ科植物 *Chamaelirium luteum*, キンポウゲ科植物 *Anemone hupehensis* var. *japonica* などのがん細胞毒活性成分のジテルペン類、トリテルペン類を中心としたシード化合物の単離・構造変換・各種誘導体作成を継続して行い、より活性が強く、毒性の少ない化合物の創製のための構造活性相間基礎データの構築に努める。生物分子有機化学教室は、海洋生物資源として沖縄県石垣島および西表島近海に生息する海綿や軟体サンゴなどの無脊椎動物からの新規生理活性有機化合物の単離も実施して化合物ライブラリーの多様性にも努める。

退行期疾患に関連した特異的酵素阻害剤の分子設計・合成領域グループは有機合成化学、薬品化学、分子機能解析学の3研究室から組織され、天然物化学領域グループが天然界より見出した退行性疾患治療シズ化合物のより活性が強く、毒性の少ないアナログ合成に応用できる反応、試薬を開発するため、光学活性フルオロアリルアルコール由来のイミノエステルの[3,3] 転位反応を鍵反応とするルートや類似の基質を用いたアリルアミン合成について検討する。また、有機合成化学教室は、フルオロアルケニルクロム種に限らず、ポリハロフルオロ化合物と低原子価クロムとの反応によるフッ素置換オレフィン類の合成を検討し、酵素阻害活性が期待されるフルオロアルケニルエステルの合成と反応性についても検討する。薬品化学教室は、固形がん細胞に強い殺細胞活性を有する医薬候補化合物 NPI-2358 および KPU-244 について、より有効な化合物の開発をめざし、そのベンゾフェノ構造の誘導を実施する。さらに水溶性の向上を狙って、ベンゾイルピリジン構造への変換、さらにベンゾフェノ環上への主に極性官能基の導入、イミダゾール窒素へのリン酸構造の導入を行い、水溶性プロドラッグの可能性も探るとともに NPI-2358 の母核であるジケトピペラジン類の合成法研究を進め、細胞周期に作用する新規生物活性に基づく実用的な抗がん剤の創製を図る。分子機能解析学は、リン原子の不斉を利用するホスフィニルペプチドイソスターのラセミ体の立体制御合成法を確立し、1) 本方法論を光学活性ホスフィニルペプチドイソスターの不斉合成に応用展開し、2) β -セクレターゼの基質構造を参考にして1) で不斉合成されるホスホジペプチドイソスターを組み込んだオリゴペプチドを合成し、生物活性を評価する。また、非ペプチド性 β -セクレターゼ阻害剤の創製を目的に3位および4位にリンカーを介して合成した芳香族基を有するピペリジン誘導体の β -セクレターゼに対するマクロモルオーダーでの阻害活性発現は、窒素原子が β -セクレターゼの Asp32 と Asp228 に相互作用し、さらに、3位および4位の芳香族基がそれぞれ S1/S3 ポケットおよび flap 領域相互作用していると推定される。すなわち、flap 領域が closed 型へコンフォメーション変化する過程を阻害していると考えられることを踏まえて、1) flap 領域と相互作用する4位の置換基を最適構造を見出す。2) S1' および S2' 位への相互作用を期待して、1) で最適化されたピペリジン誘導体の5位あるいは6位に置換基を導入した類縁体の合成と評価を行う。

退行期疾患における D-アミノ酸代謝メカニズム、関連因子、薬物作用評価領域グループは病態生理学、内分泌薬理学の2研究室から組織され、天然物化学領域グループ、分子設計・合成領域グループで得られた多様な構造を有するライブラリー化合物については、共同して細胞毒性活性、細胞死(アポトーシス様、ネクローシス様、オートファジー様)の形態学的判定をしていくとともに DNA ラダーの検出、caspase 類の発現、ミトコンドリア膜電位の変化を確認することで分子生物学的アポトーシス誘導活性の評価を行う。病態生理学教室は、評価グループが得意とする体内動態研究法によりD-セリンの腎障害発症メカニズムを検討する。D-セリン代謝物である 3-ヒドロキシピルビン酸が毒性発現本体との仮説を検証することを目的として、3-ヒドロキシピルビン酸の合成、in vivo 系での 3-ヒドロキシピルビン酸の毒性試験、ラ

ット腎上皮由来細胞系を用いた 3-ヒドロキシピルビン酸の毒性試験を行った。また、D-セリンの体内動態と腎障害発症との関連性を明らかにし、適正な D-セリンの投与設計を構築することを目的に、D-セリンと L-セリンの分別定量法の開発、D-セリンの体内動態、D-セリンの投与量と腎障害発症との関連性を検討する。**内分泌・神経薬理学教室**は、退行性疾患を指向しながら、妊娠維持に不可欠な絨毛性ゴナドトロピンや黄体ホルモンの分泌にプロテインキナーゼ A(PKA)に依存しない仲介分子 Epac の関与があることをつきとめた。そこで、絨毛と子宮内膜機能におけるホルモン分泌能の獲得及び脱落膜化機構における Epac 経路の位置づけを明らかにする。微小管(MT)動態制御因子であるスタスミン発現を抑制すると、子宮内膜細胞や血管内皮細胞の低酸素誘導因子(HIF)と血管内皮細胞増殖因子(VEGF)発現も抑制され、MT 作用薬の作用はスタスミン発現を抑制すると増強する結果を得ているので、卵巣がん細胞において、化学系共同研究者らにより合成、精製された新規の天然由来素材を含めた MT 作用薬の抗腫瘍活性がスタスミン発現の高進とノックダウンにより変化するか否かを明らかにし、その作用機序を探る。

(3) 研究施設・設備等

本研究プロジェクトに参加している各研究者代表者は研究講座主催者として約 200 m²の実験研究室を構えており、各専門領域の基本的な実験備品、設備は十分に調っている。また、本研究プロジェクト実施のための研究施設として、私立学校施設整備費補助金を得て建築されたドラッグラショナル研究開発センター(DRC:1,000 m²)にはプロジェクトを遂行する研究室、共同研究室、情報処理室、磁気シールド室、機器測定室、会議室等がある。本プロジェクトはこの建物のうち、主として1階の磁気シールド室(NMR 600 MHz, 500 MHz(x 2)を設置)を使用している。

また、薬学部の研究棟である研究1及び2号館にはプロジェクトを遂行する研究室及び共同機器室があり、さらに、研究1号館には化学系大型機器共同利用施設である中央分析センター(196.79 m²)も設置されている。

その他、極めて高レベルな実験動物飼育施設(1,089.9 m²)、温室施設(518.13 m²)など本研究プロジェクト進捗に必須な研究施設は充実している。

上記全施設の合計面積は4,487 m²を占める。また、当該施設の利用者数は500名(研究職員、大学院生、学部生等)、うち本プロジェクト関係者数は90名である。

本プロジェクトで使用している主な研究設備の一部及びその年間利用時間は以下のとおりである。

①超伝導フーリエ変換核磁気共鳴装置(DRX500)	常時稼動
②フーリエ変換赤外分光光度計	900時間
③超伝導核磁気共鳴装置(MERCURY300)	3,000時間
④質量分析装置(LCT:ESI ToF Q-ToF Ultima, (MS/MS)1200 QMS)	常時稼動
⑤高レベル実験動物飼育施設	常時稼動

(4) 研究成果の概要

研究プロジェクトの計画や目的・意義と関連づけて、当初の目標をどれだけ達成したか記述するとともに、新たに得られた知見などについても具体的に記述してください。

本研究は高齢化医療での退行期疾患治療薬創製の種となる化合物の探索・合成・評価法開発を目的とする。**退行期疾患の民間伝承知識に基づく活性成分の単離、構造解析遂行の天然物化学領域グループの3研究室の天然医薬品化学**は、茜草根(*Rubia cordifolia*)より微量新規環状ペプチド RA-XVIII ~ -XXIV を単離・構造決定し細胞毒活性データを追加した。また、市販のアミノ酸より短行程でイソジチロシン合成方法を開発し、ビスアナログをデザイン合成した。ヘキサ-N-メチル RA の配座解析と細胞毒活性の知見考察を加えた。さらに、活性

配座構造を効果的に固定する目的で、RA-VIIの18員環部位を残基1、残基4間で架橋したアナログ類を合成し、詳細な配座解析に基づく抗腫瘍活性を考察した。また、水溶性を改善する試みとして、14員環を形成するシクロイソジチロシンのジフェニルエーテル構造をジフェニルアミンに置換したアナログをデザイン合成して活性を評価した。**漢方資源応用学**は麦門冬、*Stryphnodendron fissuratum*の果皮、*Agave utahensis*の全草の細胞毒性活性成分探索を行い、14種の新規化合物を含む合計29種の化合物を単離・構造決定した。麦門冬からの8種ホモイソフラボンと*Agave utahensis*からの4種ステロイド配糖体はHL-60白血球細胞に対して細胞毒性活性を示した。また、*Yucca glauca*、*Petasites japonicus*、*Chamaelirium luteum*等の細胞毒性活性成分の探索を行い、29種の新規化合物を含む合計38種の化合物を単離・構造決定し、それらのHL-60白血球細胞に対する細胞毒性活性を評価した。このうち、*P. japonicus*より単離したS-furanopetasitinの細胞毒性活性はアポトーシスの誘導に示された。**生物分子有機化学**は沖縄産海綿(S-02-2)及び*Briareum*属軟体サンゴからの生物活性成分探索を行い、海綿から抗腫瘍性ステロイド関連物質を、軟体サンゴより新規ブリアラン型ジテルペノイドを単離し、その構造を決定した。また、*cis*-デカリンから*trans*-デカリンへの異性化及び分子内Diels-Alder反応の連続反応による四環性骨格の構築を鍵反応とした、ジテルペンイソシアニド7,20-diisocyanoadocianeの形式全合成を達成した。さらに、三環性骨格上にイソシアノ基を有するジテルペンイソシアニド(±)-7-isocyanoadociane-11(20),15-dieneの最初の全合成にも成功した。**退行期疾患に関連した特異的酵素阻害剤の分子設計・合成領域グループの3研究室の有機合成化学**は、これまでの成果を踏まえて検討を加えた結果、1)ペプチドイソスターを指向したフルオロアルケン類の合成ではクロム化学および脱フッ素アリル置換反応を基盤とする新規な方法論を確立した。2)TFAE-*N,O*-アセタールを用いたジフルオロケトン誘導体の新規な合成法を見出した。3)ケテンシリアセタールなどのシリル求核種の不飽和カルボニル化合物への共役付加反応に有効な新規な炭素酸触媒を開発した。**薬品化学**は殺固形がん細胞活性の医薬候補化合物NPI-2358及びKPU-244を基に、有効な抗腫瘍化合物の創製をめざし、構造活性相関に基づく誘導体の合成を実施し、新たに6種類のピリジン環含有新規誘導体合成を行った。一方、腫瘍部位特異的な薬効発現を狙った新規DDS開発として自己分解型のスパーサーを有するオリゴアルギニンペプチドをデザインし、一連のモデル薬物(蛍光物質)架橋体を合成した。半減期約9分の架橋体で細胞透過の促進が観察され、化合物や遺伝子等の輸送担体利用の可能性が示唆された。ジケトピペラジン(DKP)を基盤とする抗がん剤創製研究で、トリプロスタチンの誘導体合成を実施、 $IC_{50} = 400$ nMの殺細胞活性を有する新規DKPの創出に成功。一方、治験(Phase II)に進んでいるPlinabulinの難水溶性(< 0.1 mg/mL in water)を改善すべく、Huisgen反応を用い水溶性補助基を付加したプロドラッグの創製を実施、高水溶性(9 mg/mL)プロドラッグの開発に成功。**分子機能解析学**はジペプチドの加水分解遷移状態をミミックしたジペプチドイソスターは、ペプチド性プロテアーゼ阻害剤の創製研究に活用できる有用な合成素子で、ジペプチド加水分解遷移状態をホスフィニル基でミミックしたホスフィニルジペプチドイソスターの不斉合成を中心に検討し、リン原子の不斉を活用するホスフィニルジペプチドイソスターの新しい立体制御合成法を開発した。さらに、成人T細胞白血病の発症に関与するHTLV-1プロテアーゼがLeu-Pro結合であることに着目して、これまでの研究を展開にして、Leu-Pro型ホスフィニルジペプチドイソスターの立体制御合成法を開発した。**退行期疾患におけるD-アミノ酸代謝メカニズム、関連因子、薬物作用評価領域グループの2研究室の病態生理学**は、退行期疾患や老化との関連性が指摘されているD-アミノ酸の動態制御システム解明を目的に、腎障害モデルラットでのD-メチオニン体内動態に対する腎の寄与を検討した結果、健常ラットでは投与したD-メチオニンのほぼ全量がL-体に代謝変換されること、腎がD-メチオニン代謝の約60%を担っていることを明らかにした。さらに、統合失調症治療薬の標的分子として期待されつつ腎毒性物質の可能性が指摘されている

D-セリンの定量法を開発し、その体内動態を明らかにした。また、D-セリンの腎障害発症機序についてラット腎上皮由来の NRK52E 細胞を用いて検討した結果、この細胞においても D-セリンが細胞障害性を有すること、その発症に D-セリン刺激によって発現する D-アミノ酸酸化酵素が関与していることが示唆された。一方、白金系抗癌剤であるシスプラチンの腎毒性に対する抑制効果を有するセレノメチオニン光学異性体の立体選択的体内動態を解明するのに必要な D-及び L-セレノメチオニンの分別定量法を開発した。内分泌・神経薬理学は PI3K/AKT シグナル経路を介してスタスミンが、低酸素環境下での VEGF, HIF-1 α 発現に関与する結果並びに絨毛栄養膜細胞の分化に必要である結果を得た。スタスミンは、月経後に起こる子宮内膜のリモデリングと胎盤形成に役割をもつ新しい標的分子である可能性が考えられた。子宮内膜での Epac シグナルが妊娠成立に必要であることを示唆し、LC-MS/MS 法により分子シャペロンであるカルレティキュリンを Epac 発現との連動分子として同定した。卵巣明細胞がんにおいて低酸素状態が AKT/mTOR/P70S6K1 経路経由で VEGF 発現を増加させることを見出し、mTOR 阻害薬の抗腫瘍活性が、一部、がん細胞の血管新生などの低酸素応答の阻害により発揮されることを示した。また、軟体サンゴより単離した新規ブリアラン型ジテルペノイド数種に卵巣がん細胞株に対する増殖抑制活性を見出した

<優れた成果があがった点>

本研究プロジェクトは高齢化医療での退行期疾患治療薬創製の種となる化合物の探索・合成・評価法開発を目的として、民間伝承知識に基づく活性成分の単離、構造解析遂行の天然物化学領域、分子設計・合成領域、D-アミノ酸代謝メカニズム、関連因子、薬物作用評価領域の専門グループが、専門性を生かし有機的に結びつき、研究成果を上げることが意図したものである。茜草根 (*Rubia cordifolia*) より単離・構造決定された新規環状ペプチド (RA) 類は臨床試験が試みられた有望な医薬品候補化合物であり、市販のアミノ酸より短行程でのイソジチロシン合成方法を開発し、効率的な全合成への道を拓き、各種全合成された R A アナログ化合物の配座解析と細胞毒活性知見考察は、毒性が少なく抗癌活性の強力な医薬品開発の基礎を築いた。また、伝承生薬、海洋生物からのシーズ化合物として有望なステロイド配糖体、ジテルペノイド類を見出した。一方、有望なアナログ合成のためのフルオロアルケン類の合成でのクロム化学を基盤とする方法論を確立し、フルオロアルケニルエステル誘導体の二重アシル化剤としての反応性を明らかにした。さらに、TFAE を用いたフッ素置換キノリン類の合成法を見出し、不飽和ラクトン類の付加環化反応に有効な新規な炭素酸触媒を開発した。また、精密合成化学の専門性を生かし、殺固形がん細胞活性の医薬候補化合物 NPI-2358 及び KPU-244 を基に有効な抗腫瘍化合物のピリジン環含有新規誘導体合成を達成した。また、腫瘍部位特異的な薬効発現を狙った新規 DDS 開発として自己分解型のスパーサーを有する一連のモデル薬物 (蛍光物質) 架橋体を合成して化合物や遺伝子等の輸送担体利用の可能性を示唆した。一方、ペプチド性プロテアーゼ阻害剤の創製研究に活用できるジペプチドの加水分解遷移状態をミミックしたジペプチドイソスターを指向し、ジペプチド加水分解遷移状態をホスフィニル基でミミックしたホスフィニルジペプチドイソスターの不斉合成を中心に検討し、リン原子の不斉を活用するホスフィニルジペプチドイソスターの新しい立体制御合成法を開発した。活性評価グループは退行期疾患や老化との関連性が指摘されている D-アミノ酸の動態制御システム解明を目的に、腎障害モデルラットでの D-メチオニン体内動態に対する腎の寄与を検討し、健常ラットでは投与した D-メチオニンのほぼ全量が L-体に代謝変換されること、腎が D-メチオニン代謝の約 60%を担っていることを明らかにした。さらに、統合失調症治療薬の標的分子である D-セリンの定量法を開発した。

<問題点>

本プロジェクトに参加している研究者は研究講座を構えた各専門領域のエキスパートが参

加し、有機的に結びついて質の高い研究成果をあげている反面、各自の専門性にとらわれて過ぎて本来のテーマ「退行期疾患治療における天然薬物素材の評価・開発と精密化学を基盤とした創薬研究」を逸脱しかねないこともあり、各研究領域グループの研究者間の定期的な会合の回数を増やし、互いの研究成果の有機的確立のディスカッションをより深めていく必要を感じている。

<評価体制>

(研究プロジェクトの目標等に照らした自己評価の実施や、その結果を研究費等の資源の配分へ反映させるためのルールの設定、また、本プロジェクトに係る費用対効果(かけた費用に見合う効果が見られるか)について、どのように分析しているか。また、それらについて、外部(第三者)による評価を受ける体制ができているか等について記述してください。)

本プロジェクトの評価については、毎年まとめ上げられる研究成果を大学ホームページに公開するとともに、参加研究室スタッフ間において研究成果内容、研究費の配分、費用対効果などについてディスカッションをし、それぞれの専門分野からの評価意見をもとに協力できる実験について研究者同士で評価・プランニングを実施している。また、3年間での中間報告成果内容については、本分野の第一人者として活躍している武蔵野大学薬学部・薬学研究所教授・市瀬浩志先生、千葉大学大学院 薬学研究院・生体機能性分子研究室教授・高山廣光先生にご講評していただいた。

<研究期間終了後の展望>

(本プロジェクト終了後における研究の継続の有無、有の場合は今後の研究方針、無の場合は当該研究施設・装置・設備の活用方針を記述してください。)

本プロジェクトの実施により研究室間の専門性を生かした研究体制が構築され、がん治療薬開発を中心とした難題で詳細な研究取り込みの必要な研究テーマにも対応することができるようになった。本プロジェクトで取り組んできた各種退行期疾患治療における医薬品開発を目指した研究において実績が得られてきた癌領域を中心に、抗腫瘍活性環状ペプチド RA 類、抗腫瘍性植物・海洋由来テルペン、アルカロイドなどの構造活性相関データに基づく医薬品開発への更なる精密合成化学手法の構築と抗癌生理活性作用機序の解明に努めてゆきたい。

<研究成果の副次的効果>

(研究成果の活用状況又は今後の活用計画(実用化・企業化の見通しや、特許の申請があればその申請状況・取得状況等)について、記述してください。)

現在までのところ、研究成果の特許申請などへの活用をあまり意識せず、研究成果のみに専心してきたが、新規化合物、新規アナログ、新規合成法の構築など特許、実用化などへ活用できる成果を出してきているので考えていきたい。

11 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- | | | |
|------------------|--------------------|-------------------|
| (1) <u>退行期疾患</u> | (2) <u>抗腫瘍活性物質</u> | (3) <u>D-アミノ酸</u> |
| (4) <u>ペプチド</u> | (5) <u>標的分子</u> | (6) <u>構造活性相関</u> |
| (7) <u>伝承薬</u> | (8) <u>海洋天然物</u> | |

12 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)
 (以下の各項目が網羅されていれば、枠にはこだわらなくてもよい。)

<雑誌論文>

著者名	論文標題			
Hiroshi Hasegawa, Yoshihiko Shinohara, Nami Masuda, Takao Hashimoto, Kimiyoshi Ichida	Simultaneous determination of serine enantiomers in plasma using Mosher's reagent and stable isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Mass Spectrom.	有	46	平成 23 年	502-507

著者名	論文標題			
Hiroshi Hasegawa, Yoshihiko Shinohara, Kenji Akahane, Takao Hashimoto, Kimiyoshi Ichida	Altered D-methionine kinetics in rats with renal impairment.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Amino Acids	有	40	平成 23 年	1205-1211

著者名	論文標題			
Takehisa Matsukawa, Hiroshi Hasegawa, Yoshihiko Shinohara, Jun Kobayashi, Atsuko Shinohara, Momoko Chiba, Kimiyoshi Ichida, Kazuhito Yokoyama	Synthesis of D- and L-selenomethionine double-labeled with deuterium and selenium-82.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Chem. Pharm. Bull.	有	58	平成 22 年	1658-1660

著者名	論文標題			
Yoshihiko Shinohara, Hiroshi Hasegawa, Takao Hashimoto, Kimiyoshi Ichida	Synthesis of optically active deuterium-labeled homocysteine thiolactone.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Label Compd. Radiopharm.	有	53	平成 22 年	552-555

著者名	論文標題			
Hitotsuyanagi, Yukio; Lee, Ji-Ean; Kato, Saori; Kim, Ik-Hwi; Kohashi, Hideyuki; Fukaya, Haruhiko; Takeya, Koichi	Per-N-methylated analogues of an antitumor bicyclic hexapeptide RA-VII			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg. Med. Chem.	有	19	平成 23 年	2458-2463

著者名	論文標題			
Aoyagi, Yutaka; Adachi, Yoshiyuki; Ozawa, Kei; Yokomizo, Chihiro; Gui, Ming-Yu; Jin, Yong-Ri; Li, Xu-Wen; Ohno, Naohito; Takeya, Koichi	Synthesis of rabdokunmin C analogues and their inhibitory effect on NF-kB activation			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg. Med. Chem.	有	19	平成 23 年	2450-2457

著者名	論文標題			
Morita H. and Takeya K.	Bioactive cyclic peptides from higher plants			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Heterocycles	有	80	平成 22 年	739-764

著者名	論文標題			
Sakurai T, Suzuki K, Yoshie M, Hashimoto K, Tachikawa R, Tamura K.	Stimulation of tube formation mediated through the prostaglandin EP2 receptor in rat luteal endothelial cells.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Endocrinology	有	209	平成 23 年	33-43

著者名	論文標題			
Yoshie M, Kaneyama K, Kusama K, Higuma C, Nishi H, Isaka K, Tamura K.	Possible role of the exchange protein directly activated by cyclic AMP (Epac) in the cyclic AMP-dependent functional differentiation and syncytialization of human placental BeWo cells.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Human Reproduction	有	25	平成 22 年	2229-2238

著者名	論文標題			
Babak. Kaboudin, Fariba Saadati, Tsutomu Yokomatsu	Reaction of 1-Amino Bisphosphinic Acids with Acid Chlorides: Synthesis of Novel Cyclic 1-Hydroxy-1'-amino-1,1-bisphosphinic Acids			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Synlett	有	2010	平成 22 年	1837-1840

著者名	論文標題			
Akira, K., Mitome, H., Imachi, M., Shida, Y., Miyaoka, H., Hashimoto, T.	Identification of a Novel Taurine-related Metabolite Observed in ¹ H NMR-based Metabonomics of Genetically Hypertensive Rats.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Pharm. Biomed. Anal.	有	51	平成 22 年	1091-1096

著者名	論文標題			
Miyaoka, H., Okubo, Y., Muroi, M., Mitome, H., Kawashima, E.	A Formal Synthesis of Antimalarial Diterpenoid 7,20-Diisocyanoadoicane.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Chem. Lett.	有	40	平成 23 年	246-247

著者名	論文標題			
Miyaoka, H., Okubo, Y.	Total Synthesis of Amphilectane-type Diterpenoid (±)-7-Isocyanoamphilecta-11(20),15-diene.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Synlett	有	2011	平成 23 年	547-550

著者名	論文標題			
Akihito Yokosuka, Tomoe Sano, Yoshihiro Mimaki	Chemical components from the rhizomes of <i>Petasites japonicus</i> and their cytotoxic activity.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Shoyakugaku Zasshi	有	64	平成 22 年	106-107

著者名	論文標題			
Akihito Yokosuka, Koji Sato, Yoshihiro Mimaki	Cycloartane glycosides from the rhizomes of <i>Curculigo orchioides</i>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Phytochemistry	有	71	平成 22 年	2174-2181

著者名	論文標題			
Akihito Yokosuka, Koji Sato, Takao Yamori, Yoshihiro Mimaki	Triterpene glycosides from <i>Curculigo orchioides</i> and their cytotoxic activity			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Nat. Prod.	有	73	平成 22 年	1102-1106

著者名	論文標題			
H. Yanai, A. Takahashi, T. Taguchi	1,4-Addition of Silicon Dienoates to α, β -Unsaturated Aldehydes Catalyzed by In situ-generated Silicon Lewis Acid			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Chem. Commun.	有	46	平成 22 年	8728-8730

著者名	論文標題			
Yuri Yamazaki, Makiko Sumikura, Koushi Hidaka, Hiroyuki Yasui, Yoshiaki Kiso, Fumika Yakushiji, and Yoshio Hayashi	Anti-microtubule 'Plinabulin' Chemical Probe KPU-244-B3 Labeled Both α - and β -Tubulin			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg. Med. Chem.	有	18	平成 22 年	3169-3174

著者名	論文標題			
木曾良明, 林良雄, 相馬洋平, 日高興士	生物分子システムを基盤とする統合創薬科学			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
MEDCHEM NEWS	有	20	平成 22 年	2 - 8

著者名	論文標題			
Yuri Yamazaki, Yui Kido, Koushi Hidaka, Hiroyuki Yasui, Yoshiaki Kiso, Fumika Yakushiji, and Yoshio Hayashi	Tubulin Photoaffinity Labeling Study with a Plinabulin Chemical Probe Possessing a Biotin Tag at the Oxazole			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg. Med. Chem	有	19	平成 23 年	595-602

著者名	論文標題			
Piao C, Tachikawa E, Hu Y, Sato Y, Yang P, Yamamoto K, Shinada T, Suzuki K.	<i>In vitro</i> pharmacological activity of the extracts from red ant <i>Formica aquilonica</i> as potential therapeutic agents			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J Trad Med	有	26	平成 21 年	61-67

著者名	論文標題			
Yoshie M, Kaneyama K, Kusama K, Higuma C, Nishi H, Isaka K, Tamura K.	Possible role of the exchange protein directly activated by cyclic AMP (Epac) in the cyclic AMP-dependent functional differentiation and syncytialization of human placental BeWo cells			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Hum Reprod.	有	25	平成 22 年	2229-2238

著者名	論文標題			
H. Matsuo, T. Takada, K. Ichida, T. Nakamura, A. Nakayama, Y. Ikebuchi, K. Ito, Y. Kusanagi, T. Chiba, S. Tadokoro, Y. Takada, Y. Oikawa, H. Inoue, K. Suzuki, R. Okada, J. Nishiyama, H. Domoto, S. Watanabe, M. Fujita, Y. Morimoto, M. Naito, K. Nishio, A. Hishida, K. Wakai, Y. Asai, K. Niwa, K. Kamakura, S. Nonoyama, Y. Sakurai, T. Hosoya, Y. Kanai, H. Suzuki, N. Hamajima N. Shinomiya	Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Sci. Transl. Med..	有	1	平成 21 年	1-8

著者名	論文標題			
長谷川 弘	安定同位体トレーサー法による D-アミノ酸の生体内動態研究			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
ぶんせき	有	(8)	平成 21 年	403-410

著者名	論文標題			
T. Yamagishi, H. Ichikawa, T. Haruki, and T. Yokomatsu	Diastereoselective Synthesis of α,β' -Disubstituted Aminomethyl(2-carboxyethyl)phosphinates as Phosphinyl Dipeptide Isosteres			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Org. Lett.	有	10	平成 20 年	4347-4350

著者名	論文標題			
Yamazaki, Y., Mori, Y., Oda, A., Okuno, Y., Kiso, Y., Hayashi, Y.	Acid Catalyzed Monodehydro-2,5-diketopiperazine Formation from N- α -ketoacyl Amino Acid Amides			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron	有	65	平成 21 年	3688-3694

著者名	論文標題			
Regnier, T., Sarma, D., Hidaka, K., Bacha, U., Freire, E., Hayashi, Y., Kiso, Y.	New Developments for the Design, Synthesis and Biological Evaluation of Potent SARS-CoV 3CL ^{pro} Inhibitors			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg. Med. Chem. Lett.	有	19	平成 21 年	2722-2727

著者名	論文標題			
Takahashi, A.; Yanai, H.; Zhang, M.; Sonoda, T.; Mishima, M.; Taguchi, T.	Highly Effective Vinylogous Mukaiyama-Michael Reaction Catalyzed by Silyl Methide Species Generated from 1,1,3,3-Tetrakis(trifluoromethanesulfonyl)propane			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Org. Chem.	有	75	平成 22 年	1259-1265

著者名	論文標題			
Yanai, H.; Yoshino, Y.; Takahashi, A.; Taguchi, T.	Carbon Acid Induced Mukaiyama Aldol Reaction of Sterically Hindered Ketones			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Org. Chem.	有	75	平成 22 年	5375-5378

著者名	論文標題			
Yanai, H.; Taguchi, T.	Trihaloacetaldehyde <i>N,O</i> -acetals: useful building blocks for dihalomethylene compounds			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron	有	66	平成 22 年	4530-4541

著者名	論文標題			
Ota, K., Kurokawa, T., Kawashima, E., Miyaoka, H.	Stereocontrolled One-pot Synthesis of Cycloalkane Derivatives possessing a Quaternary Carbon using Allyl Phenyl Sulfone			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron	有	65	平成 21 年	8668-8676

著者名	論文標題			
Ota, K., Kurokawa, T., Kawashima, E., Miyaoka, H.	Total Synthesis and Absolute Configuration of the Marine Norditerpenoid Xestenone			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Marine Drugs	有	7	平成 21 年	654-671

著者名	論文標題			
A. Yokosuka, T. Sano, K. Hashimoto, H. Sakagami, Y. Mimaki.	Triterpene glycosides from the whole plant of <i>Anemone hupehensis</i> var. <i>japonica</i> and their cytotoxic activity			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Chem. Pharm. Bull.	有	57	平成 21 年	1425-1430

著者名	論文標題			
A. Yokosuka, T. Sano, K. Hashimoto, H. Sakagami, Y. Mimaki	Steroidal glycosides from <i>Furcraea foetida</i> and their cytotoxic activity			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Chem. Pharm. Bull.	有	57	平成 21 年	1161-1166

著者名	論文標題			
A. Yokosuka, M. Jitsuno, S. Yui, M. Yamazaki, Y. Mimaki	Steroidal glycosides from from <i>Agave utahensis</i> and their cytotoxic activity			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Nat. Prod.	有	72	平成 21 年	1399-1404

著者名	論文標題			
Mohamad, K., Hirasawa, Y., Litaudon, M., Awang, K., Hadi, A.H.A., Takeya, K., Ekasari, W., Widyawaruyanti, A., Zaini, N.C., Morita, H.	Ceramicines B-D, new antiplasmodial limonoids from <i>Chisocheton ceramicus</i>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg. Med. Chem.	有	17	平成 21 年	727-730

著者名	論文標題			
Aoyagi, Y., Adachi, Y., Akagi, A., Ohno, N., Takeya, K.	First asymmetric synthesis of CJ-14877 and its enantiomer and their interleukin-1beta inhibitory activities			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg. Med. Chem. Lett.	有	19	平成 21 年	1876-1878

著者名	論文標題			
Sallam, A.A., Hitotsuyanagi, Y., Mansour, El-S.S., Ahmed, A.F., Gedara, S., Fukaya, H., Takeya, K.	Phenylpropanoid triesters from <i>Daucus glaber</i>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Phytochemistry Letters	有	2	平成 21 年	188-191

著者名	論文標題			
Lee, J., Hitotsuyanagi, Y., Fukaya, H., Kondo, K., Takeya, K.	New cytotoxic bicyclic hexapeptides, RA-XXIII and RA-XXIV, from <i>Rubia cordifolia</i> L			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Chem. Pharm. Bull.	有	56	平成 20 年	730-733

著者名	論文標題			
Lee, J., Hitotsuyanagi, Y., Takeya, K.	Structures of cytotoxic bicyclic hexapeptides, RA-XIX, -XX, -XXI, and -XXII, from <i>Rubia cordifolia</i> L			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron	有	64	平成 20 年	4117-4125

著者名	論文標題			
Lee, J., Hitotsuyanagi, Y., Kim, I., Hasuda, T., Takeya, K.	A novel bicyclic hexapeptide, RA-XVIII, from <i>Rubia cordifolia</i> : Structure, semi-synthesis, and cytotoxicity			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg. Med. Chem. Lett.	有	18	平成 20 年	808-811

著者名	論文標題			
Nishimura, K., Hitotsuyanagi, Y., Sakakura, K., Fujita, K., Tachihara, S., Fukaya, H., Aoyagi, Y., Hasuda, T., Kinoshita, T., Takeya, K.	Three new diterpenoids, tricalysiolide H and tricalysiones A and B, from <i>Tricalysia dubia</i>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron	有	63	平成 19 年	4558-4562

著者名	論文標題			
Nishimura, K., Hitotsuyanagi, Y., Sugeta, N., Fukaya, H., Aoyagi, Y., Hasuda, T., Kinoshita, T., Takeya, K.	Tricalysiamides A-D, Diterpenoid Alkaloids from <i>Tricalysia dubia</i>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Nat. Prod.	有	70	平成 19 年	758-762

著者名	論文標題			
Yokosuka, A., Kawakami, S., Haraguchi, M., Mimaki, Y.	Stryphnosides A-F, six new triterpene glycosides from the pericarps of <i>Stryphnodendron fissuratum</i>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron	有	64	平成 20 年	1474-1481

著者名	論文標題			
Miyaoka, H., Yamanishi, M., Hoshino, A., Mitome, H., Kawashima, E.	Practical Synthesis of a Key Intermediate for Lactacystin from (<i>R</i>)-4-Hydroxymethyl-2-phenyl-4,5-dihydrooxazol-4-ylmethyl acetate			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Chem. Pharm. Bull.	有	56	平成 20 年	738-741

著者名	論文標題			
Sakagami, K., Yasuhara, A., Chaki, S., Yoshikawa, R., Kawasaki, Y., Saito, A., Taguchi, T., Nakazato, A.	Synthesis, in vitro pharmacology, and pharmacokinetic profiles of 2-[1-amino-1-carboxy-2-(9 <i>H</i> -xanthen-9-yl)-ethyl]-1-fluorocyclopropane carboxylic acid and its 6-heptyl ester, a potent mGluR2 antagonist			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg. Med. Chem.	有	16	平成 20 年	4359-4366

著者名	論文標題			
Yanai, H.; Mimura, H.; Kawada, K.; Taguchi, T.	Convenient synthesis of fluorinated quinoline, 1,2-dihydroquinoline and 1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron	有	63	平成 19 年	2153-2160

著者名	論文標題			
Yanai, H.; Takahashi, A.; Taguchi, T.	Development of effective Lewis acids for the catalytic Diels-Alder reaction of α,β -unsaturated lactones with cyclopentadiene			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron Lett.	有	48	平成 19 年	2993-2997

著者名	論文標題			
Hayashi, Y., Takayama, K., Suehisa, Y., Fujita, T., Nguyen, J.-T., Futaki, S., Yamamoto, A., Kiso, Y.	Development of oligoarginine-drug conjugates linked to new peptidic self-cleavable spacers toward effective intestinal absorption			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg. Med. Chem. Lett.	有	17	平成 19 年	5129-5132

著者名	論文標題			
Skwarczynski, M., Sohma, Y., Noguchi, M., Kimura, T., Hayashi, Y., Kiso, Y.	Application of O-N intramolecular carbon-carbamate migration: Migration of protective groups in amino acids and water-soluble prodrug strategy			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
PEPTIDES 2006	有		平成 19 年	204-205

著者名	論文標題			
Kaboudin, B., Haruki, T., Yamagishi, T., Yokomatsu, T.	Diastereoselective addition of α -substituted α -amino- <i>H</i> -phosphinates to imines using Yb(OTf) ₃ as an efficient Lewis acid catalyst			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron	有	63	平成 19 年	8199-8205

著者名	論文標題			
Kaboudin, B., Haruki, T., Yamagishi, T., Yokomatsu, T.	Diastereoselective Synthesis of Novel α -Amino- α' -hydroxyphosphinates by Hydrophosphinylation of α -Amino- <i>H</i> -phosphinates to Aldehydes			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Synthesis	有		平成 19 年	3226-3232

著者名	論文標題			
Haruki, T., Yamagishi, T., Yokomatsu, T.	Asymmetric Synthesis of Optically Active α -Substituted α -Amino- <i>H</i> -phosphinates through Resolution of 1,1-Diethoxyethyl(aminomethyl)phosphinates			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron:Asymmetry	有	18	平成 19 年	2886-2893

著者名	論文標題			
Kutsukake M, Ishihara R, Yoshie M, Kogo H, Tamura K.	Involvement of insulin-like growth factor-binding protein-related protein 1 in decidualization of human endometrial stromal cells			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Molecular Human Reproduction	有	13	平成 19 年	737-743

その他論文報告数： 16

<図書> なし

著者名	出版者		
書名	発行年	総ページ数	
	平成 年		

<学会発表>

発表者名	発表標題		
篠原 明宏, 田村 和広, 沓掛 真彦, 高橋 未来, 吉江 幹浩, 立川 英一	ヌードマウスに移植したヒト子宮内膜腺細胞の性質に及ぼすプロテアーゼ活性化受容体(PAR)刺激の効果		
学会名	開催地	発表年月	
第 54 回 日本薬学会関東支部会	東京	平成 22 年 10 月	

発表者名	発表標題		
田村 和広, 吉江 幹浩, 沓掛 真彦, 立川 英一	卵巣黄体由来血管内皮様細胞における PGE2 の管腔形成促進作用とその生理的意義		
学会名	開催地	発表年月	
第 123 回 日本薬理学会関東部会	栃木	平成 22 年 10 月	

発表者名	発表標題		
狩野 未佳, 田村 和広, 吉江 幹浩, 沓掛 真彦, 立川 英一	卵巣がん細胞における HIF/VEGF シグナル伝達と微小管動態調節因子・スタスミン発現の影響		
学会名	開催地	発表年月	
第 15 回 日本生殖内分泌学会学術集会	大阪	平成 22 年 11 月	

発表者名	発表標題		
松川 岳久、長谷川 弘、篠原 厚子、千葉 百子、小林 淳、横山 和仁	シスプラチンの腎障害に対するセレノメチオニン光学異性体の効果		
学会名	開催地	発表年月	
第 80 回日本衛生学会学術総会	仙台	平成 22 年 5 月	

発表者名	発表標題		
Takehisa Matsukawa, Hiroshi Hasegawa, Atsuko Shinohara, Momoko Chiba, Jun Kobayashi, Kazuhito Yokoyama	Effects of selenomethionine enantiomers on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice		
学会名	開催地	発表年月	
9th International Symposium on Selenium in Biology and Medicine	京都	平成 22 年 5 月	

発表者名	発表標題		
松川 岳久、長谷川 弘、篠原 厚子、千葉 百子、小林 淳、市田 公美、横山 和仁	D-セレノメチオニンによるシスプラチンの腎毒性抑制に関する研究		
学会名	開催地	発表年月	
第 6 回 D-アミノ酸研究会学術講演会	富山	平成 22 年 9 月	

発表者名	発表標題		
Takeya k, Hitotsuyanagi Y., Kakuta D., Hikita M., Takeda E., Uemura T., Fukaya H.	Stemona Alkaloids from the Roots of <i>Stemona sessilifolia</i> Miq.		
学会名	開催地	発表年月	
58th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research	Berlin, Germany	平成 22 年 8 月	

発表者名	発表標題		
一柳幸生, 草野純一, 竹谷孝一	茜草根より単離した新規 RA 系ペプチド化合物について		
学会名	開催地	発表年月	
日本生薬学会 第 57 回年会	徳島	平成 22 年 9 月	

発表者名	発表標題		
日野澤孝明, 李 知彦, 加藤沙織, 中川貴恵, 一柳幸生, 蓮田知代, 深谷晴彦, 竹谷孝一	茜草根由来抗腫瘍性環状ペプチド RA-VII のペプチド骨格修飾アナログの合成		
学会名	開催地	発表年月	
第18回 天然薬物の開発と応用シンポジウム	東京	平成 22 年 11 月	

発表者名	発表標題		
木村 純子, 根本 清光, 山國 徹, 尾上 誠良, 山田 静雄, 三卷 祥 浩, 指田 豊, 出川 雅邦, 大泉 康	柑橘類果皮に含まれる抗認知症成分 nobiletin およびその類 似ポリメトキシフラボンの細胞内シグナル伝達および遺伝子発現 に対する作用		
学会名	開催地	発表年月	
第 122 回 日本薬理学会関東部会	静岡	平成 22 年 6 月	

発表者名	発表標題		
三巻祥浩	Chemical Studies of Plants for the Purpose of Searching for Leads on New Medicines		
学会名	開催地	発表年月	
日本生薬学会第 57 回年会・第 5 回日中韓生薬合同シンポ ジウム	徳島	平成 22 年 9 月	

発表者名	発表標題		
横須賀章人, 三巻 祥浩	高等植物を由来とする新規生物活性物質の探索研究		
学会名	開催地	発表年月	
有機合成化学協会ならびに関東支部 若手研究者のた めのセミナー	千葉	平成 22 年 9 月	

発表者名	発表標題		
大久保裕介, 宮岡宏明	抗マラリア活性を有する海産ジテルペノイド 7-Isocyano-11(20),14-epiamphilectadiene の全合成研究		
学会名	開催地	発表年月	
第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム	名古屋	平成 22 年 11 月	

発表者名	発表標題		
太田浩一朗, 川島悦子, 宮岡宏明	三環性海産ノルジテルペノイド Chabrolol C の合成研究		
学会名	開催地	発表年月	
第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム	新潟	平成 22 年 12 月	

発表者名	発表標題		
太田浩一朗, 川島悦子, 宮岡宏明	海産トリノルジテルペノイド Chabrolol C の合成研究		
学会名	開催地	発表年月	
日本薬学会第 131 年会	静岡	平成 23 年 3 月	

発表者名	発表標題		
Terumitsu Haruki, Hiroshi Ichikawa, Junichiro Mori, Tsukehiro Yamagishi, Tsutomu Yokomatsu	Stereoselective Synthesis of Phosphinyl Dipeptide Isosteres Highly Controlled by the Phosphorus Chirality		
学会名	開催地	発表年月	
18th International Conference on Phosphorus Chemistry	Wroclaw (Poland)	平成 22 年 7 月	

発表者名	発表標題		
山岸文洋, 田代直子, 横松 カ	Leu-Pro 型ホスフィニルジペプチドイソスターの合成研究		
学会名	開催地	発表年月	
第 49 回日本薬学会東北支部大会	郡山	平成 22 年 10 月	

発表者名	発表標題		
Yuri Yamazaki, Yui Kido, Koushi Hidaka, Hiroyuki Yasui, Yoshiaki Kiso, Fumika Yakushiji and Yoshio Hayashi	Development of chemical probes towards the elucidation of binding mechanism of plinabulin, a cyclic dipeptide based anti-microtubule agent		
学会名	開催地	発表年月	
5th International Peptide Symposium in conjunction with 47th Japanese Peptide Symposium	京都	平成 22 年 12 月	

発表者名	発表標題		
山崎有理, 角倉真紀子, 河野享子, 日高興士, 安井裕之, 木曾良明, 薬師寺文華, 林良雄	ジケトピペラジン型微小管作用薬 Plinabulin を基盤としたケミカルプローブの開発		
学会名	開催地	発表年月	
日本ケミカルバイオロジー学会第5回年会	東京	平成 22 年 5 月	

発表者名	発表標題		
林良雄, 山崎有理	新生血管内皮細胞を障害するジケトピペラジン型微小管脱重合剤の創製		
学会名	開催地	発表年月	
第 14 回日本がん分子標的治療学会学術集会	東京	平成 22 年 7 月	

発表者名	発表標題		
A. Takahashi, H. Yanai, Y. Yoshino, T. Taguchi	Tetrakis(trifluoromethanesulfonyl)propane: highly effective Bronsted acid catalyst for C-C bond forming reactions of 2-silyloxyfurans with carbonyl compounds		
学会名	開催地	発表年月	
16th European Symposium on Fluorine Chemistry	Ljubljana, Slovenia	平成 22 年 7 月	

発表者名	発表標題		
H. Yanai, T. Taguchi	A rapid and convergent synthesis of α,α -difluoroketones through regio-specific defluorinative alkylation of trifluoroacetaldehyde N,O-acetals		
学会名	開催地	発表年月	
16th European Symposium on Fluorine Chemistry	Ljubljana, Slovenia	平成 22 年 7 月	

発表者名	発表標題		
矢内 光, 田口 武夫	トリハロアセトアルデヒド N,O-アセタールのモノ脱ハロゲン化反応を用いたジハロメチレン合成		
学会名	開催地	発表年月	
第 8 回次世代を担う有機化学シンポジウム	東京	平成 22 年 5 月	

発表者名	発表標題		
Tamura K, Tachikawa E.	Stimulation of angiogenesis by prostaglandin E ₂ in luteal endothelial cells		
学会名	開催地	発表年月	
14th International Congress of Endocrinology	京都	平成 22 年 3 月	

発表者名	発表標題		
草間 和哉, 吉江 幹浩, 田村 和広, 沓掛 真彦, 立川 英一, 樋熊 千夏, 西 洋孝, 井坂 恵一	ヒト子宮内膜間質細胞の脱落膜化における Exchange protein directly activated by cAMP (Epac)シグナル伝達経路の役割		
学会名	開催地	発表年月	
第 63 回西東京内分泌代謝研究会	東京	平成 21 年 7 月	

発表者名	発表標題		
吉江 幹浩, 草間 和哉, 田村 和広, 沓掛 真彦, 井坂 恵一, 立川 英一	ヒト子宮内膜間質細胞の脱落膜化におけるサイクリック AMP グアニンヌクレオチド交換因子(Epac)の役割		
学会名	開催地	発表年月	
第 14 回日本生殖内分泌学会学術集会	東京	平成 21 年 11 月	

発表者名	発表標題		
H. Hasegawa, Y. Shinohara, K. Akahane, T. Matsukawa, M. Nakamura, T. Hashimoto, K. Ichida	A strategy for evaluation of metabolic chiral inversion of D-amino acids by stable isotope methodology		
学会名	開催地	発表年月	
The 1st International Conference of D-Amino Acids Research	Awaji (Japan)	平成 21 年 7 月	

発表者名	発表標題		
T. Matsukawa, H. Hasegawa, Y. Shinohara, J. Kobayashi, A. Shinohara, M. Chiba, Y. Inaba, K. Ichida, K. Yokoyama	Simultaneous determination of enantiomers of selenomethionine and [² H ₃ , ⁸² Se]selenomethionine in biological fluid by capillary gas chromatography-mass spectrometry		
学会名	開催地	発表年月	
The 1st International Conference of D-Amino Acids Research	Awaji (Japan)	平成 21 年 7 月	

発表者名	発表標題		
春木晶充, 森淳一郎, 山岸丈洋, 疋島貞雄, 横松 力	ホスフィニルジペプチドイソスターを指向したリパーゼを用いるホスフィン酸誘導体の速度論的光学分割		
学会名	開催地	発表年月	
日本化学会第3回関東支部大会	東京	平成21年9月	

発表者名	発表標題		
田代直子, 山岸丈洋, 横松 力	Leu-Pro型ホスフィニルジペプチドイソスターの合成研究		
学会名	開催地	発表年月	
35回反応と合成の進歩シンポジウム	金沢	平成21年11月	

発表者名	発表標題		
Yamazaki, Y., Mori, Y., Oda, A., Kiso, Y., Hayashi, Y.	Acid catalyzed monodehydro-2,5-diketopiperazine formation toward natural product synthesis		
学会名	開催地	発表年月	
21st American Peptide Symposium	Bloomington (USA)	平成21年6月	

発表者名	発表標題		
Yamazaki, Y., Sumikura, M., Yoshida, T., Mori, Y., Yasui, H., Kohno, K., Kiso, Y., Deyanat-Yazdi, G., Neuteboom, S., Potts, B., Lloyd, G. K., Hayashi, Y.	Cyclic dipeptide-based microtubule depolymerization agents as vascular targeting anti-cancer drugs		
学会名	開催地	発表年月	
7th AFMC International Medicinal Chemistry Congress	Cairns (Australia)	平成21年11月	

発表者名	発表標題		
角倉真紀子, 山崎有理, 吉田智子, 森雄樹, 安井裕之, 木曾良明, Neuteboom, S., Potts, B., Lloyd, G. K., 林良雄	ベンゾフェノン構造を有するジケトピペラジン型微小管脱重合剤の開発		
学会名	開催地	発表年月	
第28回メディシナルケミストリーシンポジウム	東京	平成21年11月	

発表者名	発表標題		
Takahashi, A.; Yanai, H.; Yoshino, Y.; Taguchi, T.	Tetrakis(trifluoromethanesulfonyl)propane: A highly effective Brønsted acid catalyst for C-C bond forming reactions using 2-silyloxyfurans		
学会名	開催地	発表年月	
International Conference on Fluorine Chemistry '09 Kyoto	Kyoto (Japan)	平成21年3月	

発表者名	発表標題		
Taguchi, T.; Takahashi, A.; Yanai, H.	Tetrakis(trifluoromethanesulfonyl)propane: Highly effective Brønsted acid catalyst for vinylogous Mukaiyama-Michael and aldol reactions using 2-silyloxyfurans		
学会名	開催地	発表年月	
19th International Symposium on Fluorine Chemistry	Jackson Hole, WY, (USA)	平成 21 年 8 月	

発表者名	発表標題		
矢内 光, 市川辰徳, 田口武夫	ポリハロケトン類の有用な保護基: <i>N</i> -ベンジル- <i>N</i> , <i>O</i> -アセタール		
学会名	開催地	発表年月	
第 33 回 フッ素化学討論会	東京	平成 21 年 10 月	

発表者名	発表標題		
市川辰徳, 矢内 光, 田口武夫	選択的 C-F 結合切断を機軸とするジフルオロケトン類の迅速合成		
学会名	開催地	発表年月	
日本薬学会第130年会	岡山	平成 22 年 3 月	

発表者名	発表標題		
Ota, K., Kurokawa, T., Kawashima, E., Miyaoka, H.	Total Synthesis of Marine Norditerpenoid Xestenone		
学会名	開催地	発表年月	
The Eleventh International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry	Kyoto (Japan)	平成 21 年 11 月	

発表者名	発表標題		
宮岡宏明, 阿部康則, 関谷伸明, 見留英路, 川島悦子	抗マラリア活性を有する海産ジテルペノイド Kalihinol A の全合成		
学会名	開催地	発表年月	
第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム	金沢	平成 21 年 11 月	

発表者名	発表標題		
太田浩一郎, 川島悦子, 宮岡宏明	One-pot シクロアルカン合成法を用いた Chabrolol C の合成研究		
学会名	開催地	発表年月	
日本薬学会第 130 年会	岡山	平成 22 年 3 月	

発表者名	発表標題		
加藤沙織, 小田切増美, 一柳幸生, 竹谷孝一	抗腫瘍性ペプチド RA-VII のシクロイソジチロシン修飾アナログ		
学会名	開催地	発表年月	
日本薬学会第130年会	岡山	平成 22 年 3 月	

発表者名	発表標題		
草野淳一, 伊藤聡大, 一柳幸生, 竹谷孝一	茜草根より単離した新規 RA 系環状ヘキサペプチド化合物の構造		
学会名	開催地	発表年月	
日本生薬学会 第 56 回年会	京都	平成 21 年 10 月	

発表者名	発表標題		
Takeya k.	Antitumor Substances from Higher Plants ----Antitumor Cyclic Hexapeptides from <i>Rubia cordifolia</i>		
学会名	開催地	発表年月	
International Symposium on Innovative Agricultural Biotechnology	Pingtung (Taiwan)	平成 21 年 10 月	

発表者名	発表標題		
Takeya k., Aoyagi Y., Yamazaki A., Nakatsugawa C., Fukaya H., Kawauchi S., Izumi H	Absolute Structures of Salvileucalin A and B from <i>Salvia leucantha</i> Cav.		
学会名	開催地	発表年月	
57th International Congress & Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research	Geneva (Switzerland)	平成 21 年 8 月	

発表者名	発表標題		
Takeya, K., Lee, J., Hitotsuyanagi, Y., Hasuda, T., Kim, I.	A Novel Bicyclic Hexapeptide from <i>Rubia cordifolia</i> : Structure, Semi-synthesis, and Cytotoxicity		
学会名	開催地	発表年月	
7 th Joint Meeting of AFERP, ASP, GA, PSE & SIF	Athens (Greece)	平成 20 年 8 月	

発表者名	発表標題		
李 知彦, 一柳幸生, 竹谷孝一	<i>Rubia cordifolia</i> より得られた新規環状ペプチド RA-XIX, -XX, -XXI 及び-XXII について		
学会名	開催地	発表年月	
日本薬学会 第 128 年会	横浜	平成 20 年 3 月	

発表者名	発表標題		
Amal Sallam, 一柳幸生, 竹谷孝一, El Sayed Shaker Mansour, Attallah Fouad, Sahar Gedara	<i>Daucus glaber</i> (セリ科)より単離した新規セスキテルペンラクトンの構造		
学会名	開催地	発表年月	
日本薬学会 第 128 年会	横浜	平成 20 年 3 月	

発表者名	発表標題		
Takeya, K., Nishimura, K., Hitotsuyanagi, Y., Fukaya, H., Aoyagi, Y., Hasuda, T., Kinoshita T.	New Diterpenoids from <i>Tricalysia dubia</i>		
学会名	開催地	発表年月	
The International Congress and 55th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research	(Graz) Austria	平成 19 年 9 月	

発表者名	発表標題		
蓮田知代, 一柳幸生, 竹谷孝一	抗腫瘍性環状ペプチド RA-VII に対するモノクローナル抗体の作成とその応用(2)		
学会名	開催地	発表年月	
日本生薬学会 第 54 回年会	名古屋	平成 19 年 9 月	

発表者名	発表標題		
横須賀章人, 三巻祥浩	リュウゼツラン科植物の化学成分(12) <i>Agave utahensis</i> の新規 spirostan 配糖体について		
学会名	開催地	発表年月	
日本薬学会 第 128 年会	横浜	平成 20 年 3 月	

発表者名	発表標題		
Miyaoka, H., Ota, K., Kurokawa, T., Honda, T., Kawashima, E.	Synthetic studies on marine norditerpenoids xestenone and secoxestenone		
学会名	開催地	発表年月	
234th ACS National Meeting	(Boston) USA.	平成 19 年 8 月	

発表者名	発表標題		
太田浩一郎, 川島悦子, 宮岡宏明	One-pot シクロアルカン合成法を用いた海産ノルジテルペノイド Chabrolol C の合成研究		
学会名	開催地	発表年月	
日本薬学会 第 128 年会	横浜	平成 20 年 3 月	

発表者名	発表標題		
T. Taguchi, H. Yanai, A. Saito, W. Sakamoto, and A. Takahashi	Development of efficient Lewis acid catalysts for Diels-Alder reactions of dienophiles having α,β -unsaturated ester moiety		
学会名	開催地	発表年月	
15th European Symposium on Fluorine Chemistry	(Prague) Czech	平成 19 年 7 月	

発表者名	発表標題		
A. Sato, M. Okada, R. Okatani, Y. Nakamura, H. Yanai, and T. Taguchi	Chromium-mediated fluoroalkenylation reaction of aldehydes: Synthesis of (<i>Z</i>)-fluoroallylic alcohols		
学会名	開催地	発表年月	
15th European Symposium on Fluorine Chemistry	(Prague) Czech	平成 19 年 7 月	

発表者名	発表標題		
和田美貴子, 矢内 光, 岸本海人, 田口武夫	1-ハロアルケニルエステル誘導体の二重アシル化剤としての反応性		
学会名	開催地	発表年月	
日本薬学会 第 128 年会	横浜	平成 20 年 3 月	

発表者名	発表標題		
Hayashi, Y., Yamazaki, Y., Skwarczynski, M., Sohma, Y., Taniguchi, A., Noguchi, M., Neuteboom, S., Potts, B., Lloyd, G. K., Kiso, Y.	Application of Intramolecular Migration Reaction in Peptide Chemistry to Chemical Biology, Chemical Pharmaceutics and Medicinal Chemistry		
学会名	開催地	発表年月	
20th American Peptide Symposium	(Montreal)Canada	平成 19 年 7 月	

発表者名	発表標題		
林 良雄, 山崎 有理	微小管作用に基づくジケトピペラジン型 Vascular Disrupting Agent の創製		
学会名	開催地	発表年月	
第 11 回がん分子標的治療研究会総会	大阪	平成 19 年 7 月	

発表者名	発表標題		
春木 晶充, 山岸 丈洋, 疋島 貞雄, 横松 力	β -セクレターゼ阻害剤を指向した新規アミノホスフィニルペプチドの合成		
学会名	開催地	発表年月	
日本薬学会 第 128 年会	横浜	平成 20 年 3 月	

発表者名	発表標題		
山岸 丈洋, 市川 博之, 森 淳一郎, 春木 晶充, 横松 力	α -アミノホスフィン酸誘導体の立体制御合成		
学会名	開催地	発表年月	
第 33 回 反応と合成の進歩シンポジウム	長崎	平成 19 年 11 月	

発表者名	発表標題		
長谷川 弘、増田奈美、篠原佳彦、橋本隆男、市田公美	ラットへのD-セリン大量投与によって惹起される腎障害:ヒドロキシピルビン酸が毒性本体か？		
学会名	開催地	発表年月	
第3回 D-アミノ酸研究会学術講演会	徳島	平成 19 年 9 月	

発表者名	発表標題		
Yoshie M, Tamura K, Kashima H, Isaka K, Kogo H.	Involvement of a microtubule regulatory protein stathmin in trophoblast proliferation, migration and differentiation		
学会名	開催地	発表年月	
13 th International Federation of Placenta Associations Meeting	(Kingston)Canada	平成 19 年 9 月	

発表者名	発表標題		
宮島恵理、吉江幹浩、田村和広、向後博司	ヒト臍帯静脈血管内皮細胞における低酸素培養誘導性 HIF-1 α 及び VEGF 発現へのスタスミンの関与		
学会名	開催地	発表年月	
日本薬学会 第 128 年会	横浜	平成 20 年 3 月	

発表者名	発表標題		
石原良輔、田村和広、沓掛真彦、百瀬克俊、吉江幹浩、糸数修、原孝彦、向後博司	子宮内膜における IGFBP-7 発現の脱落膜化に対する役割		
学会名	開催地	発表年月	
第 81 回 日本薬理学会年会	横浜	平成 20 年 3 月	

その他学会発表演題数： 121

<研究成果の公開状況> (上記以外)

<p>シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等</p> <p><既に実施しているもの></p> <p>各年度の研究成果報告書を本学ホームページで公開した。</p> <p>研究成果発表会をプロジェクト内で開催した。</p> <p>外部(第三者)評価結果を本学ホームページで公開した。</p> <p><これから実施する予定のもの></p> <p>各年度の研究成果報告書を本学ホームページで公開する。</p> <p>研究成果発表会を開催する。</p>
--

13 その他の研究成果等

「12 研究発表の状況」で記述した論文、学会発表等以外の研究成果があれば具体的に記入してください。

茜草根 (*Rubia cordifolia* 又は *R. akane* の根) より単離・構造決定された抗腫瘍活性新規環状ペプチド (RA) 類は抗癌活性作用機序としてはタンパク合成阻害が明らかとされ、タンパク質合成研究試薬として生化学分野の研究者よりサンプル請求を受けることが多い。

14 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項とそれへの対応

<「選定時」に付された留意事項>

留意事項が付されていない場合は「該当なし」と記載してください。

選定時留意事項：各研究者のテーマが羅列的であり、戦略的連携が見られない。また、達成目標に具体性がないが、今後、シーズの発見に結び付けられるよう、一層の努力が必要である。なお、3年目の中間評価において、上記留意事項を含め、進捗が見られない場合は、補助の打ち切り又は研究費を減額することがあるので留意されたい。

<「選定時」に付された留意事項への対応>

付された留意事項に対し、どのような対応策を講じ、また、それにより、どのような成果があがったか等について、詳細に記載してください。

選定時「留意事項」に従い、研究組織を次の3つのグループに編成し有機的な繋がりをもたせ、効率的な研究進行に努めた。1) 伝承生薬素材などからのシード化合物の探索を目指す天然物化学領域グループ、2) シード化合物の分子設計に基づくアナログ合成計画を目的とする分子設計・合成領域グループ、3) 天然物化学、分子設計・合成領域グループより提供された化合物の薬効・薬物代謝が評価を実施していく薬物作用評価領域グループから構成し、各グループの研究専門性を生かした研究遂行を行っている。グループ間共同研究、討議、研究評価については、天然物化学領域グループの川島(宮岡)と薬物作用評価領域グループの田村(立川)間でのそれぞれの専門性を生かした共同研究が実施されており、具体的には「共同研究者(生物分子有機化学教室)により見出された、沖縄県石垣島や西表島近海に生息する海綿や軟体サンゴ由来新規化合物について、その抗腫瘍活性を検討した。」、「本年度は生物系研究室(内分泌分子薬理学教室)と共同でこれまでに得ている化合物について、ヒト卵巣癌細胞株 OVCAR3 細胞および同じ生殖臓器の正常細胞である子宮内膜間質細胞における増殖活性について検討を行った。検討した化合物のうち、軟体サンゴ由来のジテルペノイド claenone および海綿由来のメロジテルペノイド strongyloporine-16 は、OVCAR3 細胞に対して 30%以上の増殖抑制作用を示した。しかし、これら化合物は内膜間質細胞の増殖にほとんど影響を及ぼさず、正常細胞に対しては影響が少ないと推定された。」などの成果を報告している。さらに竹谷グループの抗腫瘍性環状ペプチドの化学修飾について、田口のフッ素置換オレフィンや横松のホスホン酸誘導体の開発手法を取り入れた新たなペプチドミメティクスによる癌を標的とした展開など、各研究分野の専門性を生かしたグループ間共同研究を積極的に進めている。

<「中間評価時」に付された留意事項>

留意事項が付されていない場合は「該当なし」と記載してください。

1 研究組織について

A) 大学の中核研究科を総動員している。

B) 薬学研究科の研究室を3グループに分けているが、グループ内の構造と責任体制がわからない。特に、プロジェクトにおける分子設計・合成領域の連携と位置づけが不明である。

2 研究施設・設備等について

- A) 整備されている。
- B) 問題ない。

3 研究プロジェクトの進捗状況・研究成果等について

- A) クラシックな方法で、新たな対象となる疾患治療等の開発に挑んでいるが、未だ著しく創造的な手法の発見には至っていない。
- B) 報告書を見るかぎり、3グループの目標や進捗や今後の方針がプロジェクト全体の大目的や計画のなかにどのように位置づけられているのかが明確ではないため、通常の研究活動の成果や方針を羅列したに過ぎない印象である。27人の研究者が3年かけて取り組んだプロジェクトとしては、成果論文の数が少ない。

4 その他(選定時「留意事項」への対応状況等)

- A) 意識として連携を重視し、成果も得られているようだが、研究の流れが変わるほどの意欲が不足していると思われる。
- B) 「各研究者のテーマが羅列的であり、戦略的連携が見られない」という留意事項に対し、研究室を3つにグループ分けして取り組んだ。しかし、連携の具体性が明らかではなく、依然としてプロジェクト責任者のリーダーシップは不足しており、研究室間での共同研究テーマはみられるが戦略的な連携には程遠く、達成目標も個別的である。

5 総合所見

- A) 従来の方法論を超えるものを目指さない限り、創薬の困難さは続くと思われる。
- B) 高齢者に多い疾患に関連する医薬品開発を目指す研究開発は、ほかにも類似テーマの提案が多数ある中で、本プロジェクトの独創性や必然性を見出すことは困難である。

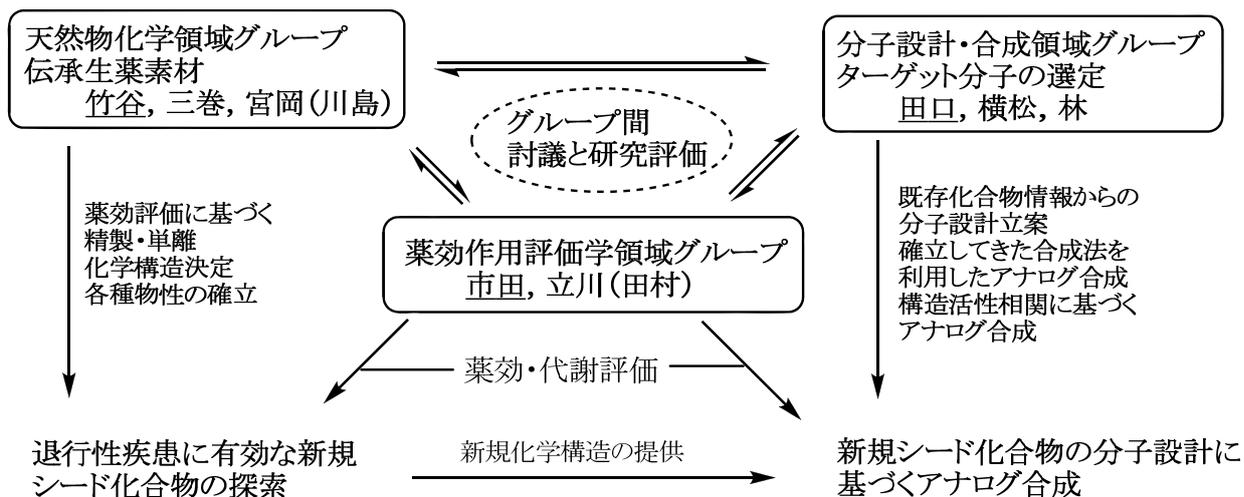
<「中間評価時」に付された留意事項への対応>

付された留意事項に対し、どのような対応策を講じ、また、それにより、どのような成果があがったか等について、詳細に記載してください。

1 研究組織について

研究組織については、現在までに見出している創薬シード化合物の臨床サイドへの応用研究と新たな新規シード化合物探索・臨床応用めざし、退行性疾患と認められる癌、糖尿病、高脂血症、アルツハイマー病などを対象に新規医薬品開発を目的に研究組織を編成した。

研究組織と役割分担



伝承生薬素材などからのシード化合物の探索は、竹谷を中心に三巻、川島で天然物化学領域グループを、シード化合物の分子設計に基づくアナログ合成計画は、田口を中心に横松、林で分子設計・合成領域グループを、天然物化学、分子設計・合成領域グループより提供された化合物は、薬物作用評価領域グループの市田を中心に薬効・薬物代謝が評価され、各領域責任者を中心に研究者間の有機的な連携について推進を図って来ている。すなわち、各グループの研究計画と進捗状況は竹谷、田口、市田が中心となって把握され、研究が実施されている。

2 研究施設・設備等について

2名の審査委員より問題ないと評価を受けている。なお、本学では中央分析センターを設置して専任のセンター員3名(薬学部教員)を配置し、大型NMRによる特殊測定、各種の質量分析、X線結晶構造解析、元素分析測定を行っている。さらに大学の施設として実験動物施設が完備されており、これらは本プロジェクトの研究遂行に多大の支援となっている。

3 研究プロジェクトの進捗状況・研究成果等について

3グループの目標・役割分担は、1の研究組織で図示したように伝承生薬素材などからのシード化合物の探索を目指す天然物化学領域グループ、シード化合物の分子設計に基づくアナログ合成計画を目的とする分子設計・合成領域グループ、天然物化学、分子設計・合成領域グループより提供された化合物の薬効・薬物代謝が評価を実施していく薬物作用評価領域グループから構成されている。各グループの研究計画は竹谷、田口、市田により把握され、グループ間討議と研究評価が実施されている。研究の進捗や研究成果は本プロジェクトメンバーの研究論文で客観性のある評価ができ、それぞれの内容に加えてこれまでの論文数や掲載誌などから適切な実績を挙げていると考えている。すなわち、先の報告書に基づいて研究成果で論文数の少なさの指摘を受けたが、報告書作成時に各プロジェクトメンバーから代表的な発表論文に限定して収集したことによる当方の記載ミスがあったので、改めて別紙に示した。ここで記載した論文は全てレフェリー審査付きの国際誌に掲載されたものであり、本研究課題に関連した発表論文である。別紙の通り、先に報告した平成18年度～平成20年度の論文総数は57報(平成20年度12報、平成19年度17報、平成18年度28報)でしたが、追加論文数は83報(平成20年度40報、平成19年度30報、平成18年度13報)となる。本研究グループが、真摯に研究課題に取り組み、着実に研究成果を公表している。

4 その他(選定時「留意事項」への対応状況等)

選定時「留意事項」に従い、3の研究プロジェクトの進捗状況等で述べたとおり、1の研究組織図の通り、1) 伝承生薬素材などからのシード化合物の探索を目指す天然物化学領域グループ、2) シード化合物の分子設計に基づくアナログ合成計画を目的とする分子設計・合成領域グループ、3) 天然物化学、分子設計・合成領域グループより提供された化合物の薬効・薬物代謝が評価を実施していく薬物作用評価領域グループから構成し、各グループの研究専門性を生かした研究遂行を行っている。グループ間共同研究、討議、研究評価については中間報告では記載しなかったが、平成20年度報告書において、天然物化学領域グループの川島(宮岡)と薬物作用評価領域グループの田村(立川)間でのそれぞれの専門性を生かした共同研究が実施されており、具体的には「共同研究者(生物分子有機化学教室)により見出された、沖縄県石垣島や西表島近海に生息する海綿や軟体サンゴ由来新規化合物について、その抗腫瘍活性を検討した。」「本年度は生物系研究室(内分泌分子薬理学教室)と共同でこれまでに得ている化合物について、ヒト卵巣癌細胞株 OVCAR3 細胞および同じ生殖臓器の正常細胞である子宮内膜間質細胞における増殖活性について検討を行った。検討した化合物のうち、軟体サンゴ由来のジテルペノイド claenone および海綿由来のメロジテルペノイド stronglylpgorine-16 は、OVCAR3 細胞に対して30%以上の増殖抑制作用を示した。しかし、これら化合物は内膜間質細胞の増殖にほとんど影響を及ぼさず、正常細胞に対しては影響が少ないと推定された。」などを報告している。今後、さらに竹谷グループの抗腫瘍性環状ペプチドの化学修飾について、田口のフッ素置換オレフィンや横松のホスホン酸誘導体の開発手法を取り入れた新たなペプチドミメティクスによる癌を標的とした展開など、各研究分野の専門性を生かしたグループ間共同研究を積極的に進めている。

5 総合所見

従来の方法論を超えるものを目指して、研究グループ一丸となって退行期疾患治療薬開発の創薬研究に真摯に取り組んでおり、研究成果の論文公表実績で述べたようにプロジェクトメンバー個々は確実な成果を挙げて来ている。また、一部でメンバー間での共同研究も行われているが、全体の有機的連携の一層の構築は緊急の課題として考えており早急にこれに取り組んでいく所存である。また、医薬品開発における退行期疾患治療薬は、ご指摘の通り高血圧、糖尿病、高脂血症、動脈硬化、痴呆、大腸癌、肺癌などの多数の疾患があり、焦点を絞って研究を進める必要がある。本研究プロジェクトにおいては、天然物化学領域グループによって見出されている有望な癌関連シード化合物である植物からの新規抗腫瘍性環状ペプチド類、ジテルペンル類、トリテルペンサポニン類、海綿や軟体サンゴなどの無脊椎動物からのステロイド類を中心に分子設計・合成領域グループ、薬物作用評価領域グループと連携を図り、社会に貢献できるような医薬品開発に努めて行きたい。また、天然物化学領域グループによって見出されている多種多様な分子化合物について、退行期疾患スクリーニングを実施して行き、新たな薬効作用機序と分子構造を有する化合物の発見にも努力を続けている。